

**NOVEL AMINO ACID DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND USE THEREOF****Publication number:** JP1153664**Publication date:** 1989-06-15**Inventor:** NOZOE SHIGEO; OTA TOMIHISA**Applicant:** AJINOMOTO KK; NOZOE SHIGEO**Classification:**

**- International:** C07B53/00; C07B31/00; C07C67/00; C07C227/00;  
C07C227/10; C07C229/24; C07D207/28; C07D405/04;  
C07B53/00; C07B31/00; C07C67/00; C07C227/00;  
C07C229/00; C07D207/00; C07D405/00; (IPC1-7):  
C07B53/00; C07C99/00; C07C101/34; C07D207/28;  
C07D405/04

**- European:****Application number:** JP19870313877 19871211**Priority number(s):** JP19870313877 19871211[Report a data error here](#)**Abstract of JP1153664**

**NEW MATERIAL:**The amino acid derivative expressed by formula I (R<1> is H or organic group eliminable under reducing or oxidizing condition; R<2> is H or carboxyl-protecting group; R<3> is H or OH-protecting group) wherein the steric configuration of 3-site is (S)-configuration. **EXAMPLE:**Methyl-(2S,3S)-3-acetoxypyroglutamate. **USE:**A drug. A synthetic intermediate for novel carbapenam or carbapenem of formula II (R<4>=R<2>; R<5> is ethyl, i-propyl, etc.) useful as various drugs such as beta-hydroxyglutamic acid acting to cerebral nerve and expected to be useful as a remedy for cerebrovascular system or beta-lactam substance having excellent antibacterial activity. **PREPARATION:**A compound of formula I wherein the configuration of 2-site is (S) can be produced by producing a pyrrolidone derivative of formula II (R<8> is H or CH3) having (S) configuration at 4-site from L-malic acid, cooling the derivative to -78 deg.C and reacting successively with O3 and diazomethane to effect oxidative cleavage reaction.

---

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-153664

⑬ Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 平成1年(1989)6月15日
C 07 C 101/34 99/00	3 2 1	7451-4H	
C 07 D 207/28 405/04	2 0 7	6742-4C 6761-4C	
// C 07 B 53/00		G-7457-4H	審査請求 未請求 発明の数 6 (全9頁)

⑮ 発明の名称 新規アミノ酸誘導体及びその製造、使用

⑯ 特 願 昭62-313877

⑰ 出 願 昭62(1987)12月11日

⑱ 発 明 者 野 副 重 男 宮城県仙台市八木山本町1丁目10番4号  
 ⑲ 発 明 者 太 田 富 久 宮城県仙台市三神峯1丁目3番1号202  
 ⑳ 出 願 人 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目5番8号  
 ㉑ 出 願 人 野 副 重 男 宮城県仙台市八木山本町1丁目10番4号  
 ㉒ 代 理 人 弁理士 石田 康昌

明 細 書

1. 発明の名称

新規アミノ酸誘導体及びその製造、使用

2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式(I)で示され、その3位の立体配位が(5)配位であるアミノ酸誘導体。



(I)

ただし、式中 R<sup>1</sup> は水素原子又は、選元的に若しくは酸性条件下で除去し得る有機基を、R<sup>2</sup> は水素原子又はカルボキシル保護基を、R<sup>5</sup> は水素原子又はヒドロキシ保護基を、それぞれ表わす。

(2) 選元的に若しくは酸性条件下で除去し得る有機基がベンジルオキシカルボニル又はトールオキシカルボニルである特許請求の範囲第1項記載の誘導体。

(3) カルボキシル保護基がペプチド合成におい

(1)

て慣用されるカルボキシル基用の保護基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体。

(4) ヒドロキシ保護基がペプチド合成において慣用されるヒドロキシ基用の保護基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体。

(5) 2位の立体配位が(6)配位である特許請求の範囲第1項記載の誘導体。

(6) 一般式(I)で示され、その2位の立体配位が(6)配位であり、かつ、3位の立体配位が(5)配位であるアミノ酸誘導体



(II)

と一般式(II)で示されるカルボン酸エステルとを反

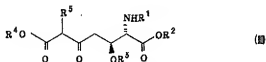


(III)

応させることを特徴とする一般式(II)で示され、アミノ基のα位が(6)配位であり、かつ、アミノ基の

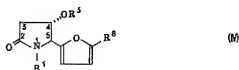
(2)

$\beta$  位は(S) 配位であるアミノ酸誘導体の製造方法。

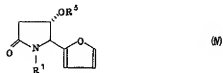


ただし、前記式中、 $R^1$  は還元的に又は酸性条件下で除去し得る有機基を、 $R^2$  及び  $R^4$  は、互いに異なっていてもよく、それぞれ水素原子又はカルボキシル保護基を、 $R^5$  は水素原子又はヒドロキシ保護基を、 $R^5$  はエチル基、1-プロピル基、又は  $CH_3CH^6(OR^7)-$  で示される有機基を、 $R^6$  は水素原子又はメチル基を、 $R^7$  はヒドロキシ保護基を、それぞれ表わす。

(7) 一般式(IV)で示され、その4位が(S) 配位であ

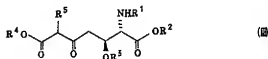


るピロリドン誘導体を酸化開裂することを特徴とするピロリドン誘導体を製造する方法。



ただし式中、 $R^1$  は水素原子又は還元的若しくは酸性条件下で除去し得る有機基を、 $R^5$  は水素原子又はヒドロキシ保護基を、 $R^9$  は水素原子、メチル基又はアシル基を、それぞれ表わす。

(9) 一般式(III)で示され、アミノ基の $\alpha$  位が(S) 配

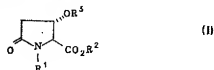


位であり、かつ、アミノ基の $\beta$  位は(S) 配位であるアミノ酸誘導体。

ただし、前記式中、 $R^1$  は還元的に又は酸性条件下で除去し得る有機基を、 $R^2$  及び  $R^4$  は、互いに異なっていてもよく、それぞれ水素原子又はカル

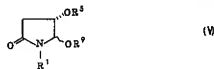
(5)

する一般式(I)で示され、その5位が(S) 配位であるアミノ酸誘導体の製造方法。



ただし、式中  $R^1$  は水素原子又は還元的に若しくは酸性条件下で除去し得る有機基を、 $R^2$  は水素原子又はカルボキシル保護基を、 $R^5$  は水素原子又はヒドロキシ保護基を、 $R^6$  は水素原子又はメチル基を、それぞれ表わす。

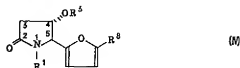
(8) 一般式(VI)で示され、その4位の立体配位が



(S) 配位であるピロリドン誘導体とフラン誘導体とを反応させることを特徴とする一般式(III)で示される(4)

ボキシル保護基を、 $R^5$  は水素原子又はヒドロキシ保護基を、 $R^5$  はエチル基、1-プロピル基、又は  $CH_3CH^6(OR^7)-$  で示される有機基を、 $R^6$  は水素原子又はメチル基を、 $R^7$  はヒドロキシ保護基を、それぞれ表わす。

(10) 一般式(III)で示され、その4位が(S) 配位であるピロリドン誘導体。



ただし、式中  $R^1$  は水素原子又は還元的に若しくは酸性条件下で除去し得る有機基を、 $R^2$  は水素原子又はカルボキシル保護基を、 $R^5$  は水素原子又はヒドロキシ保護基を、 $R^5$  は水素原子又はメチル基を、それぞれ表わす。

(11) 5位の立体配位が(S) 配位である特許請求の範囲第10項記載の誘導体。

(6)

## 3. 発明の詳細な説明

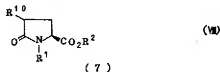
## 産業上の利用分野

本発明は、脳神経系治療薬として期待できる脳神経に作用するβ-ヒドロキシグルタミン酸、或いは優れた抗菌力を有するβ-ラクタム系抗生物質等の各種医薬として開発が進められているカルバペナム又はカルバペナムの製造中間体として有用な光学的に活性な新規アミノ酸誘導体及びその製造、使用に関するものである。

## 従来の技術

カルバペナムは従来バクテリアの増殖により生産されている (Kahanら、J. Antibiotics, 32, 1(1979)) が不安定な物質であり、蓄積量も低く、従ってその工業上有用な製造法の開発が望まれている。

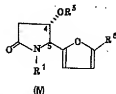
合成法においては、本発明者はすでに一般式(Ⅵ)で示されるアミノ酸誘導体(ただし、式中R<sup>1</sup>は還



導入する際に高価なフェニルセレンクロリドを使用する必要がある点に問題があった。

## 問題点を解決するための手段

本発明者は、前記の問題点に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、安価なレーリング酸より得られる一般式(Ⅷ)で示されるピロリドン誘導体(ただしR<sup>1</sup>



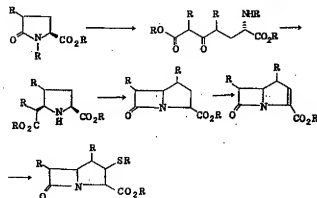
は水素原子又は還元的若しくは酸性条件下除去し得る有機基例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等を、R<sup>2</sup>は水素原子又はヒドロキシル保護基例えば、アセチル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基等を、R<sup>3</sup>は水素原子又はメチル基を、それぞれ表わし、4位の立体配位が(8)配位を、5位の立体配位が(8)又は(9)配位を示す。)を酸化開裂し一般式(Ⅰ)で示されるアミノ酸誘導体(ただし、R<sup>1</sup>は前述と同様に

(9)

元的に若しくは酸性条件下で除去し得る有機基を、R<sup>2</sup>は水素原子又はカルボキシル保護基を、R<sup>10</sup>は水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、メトキシ基又はアセトキシ基を表わし、2位の立体配位が(8)配位を示す)を原料とする方法を開発している(野間ら、第29回天然有機化合物討論会講演要旨集、87、(1987))。

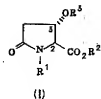
## 発明が解決しようとする問題点

従来の合成法は次の様に図示されるがその際カ

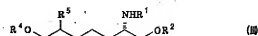


ルバペナムの2位に二重結合成いはヘテロ原子を

(8)



水素原子又は還元的若しくは酸性条件下で除去し得る有機基を、R<sup>2</sup>は水素原子又はカルボキシル保護基例えばメチル基、p-ニトロベンジル基等を、R<sup>3</sup>は前述と同様に水素原子又はヒドロキシル保護基をそれぞれ示し、3位の立体配位が(8)配位を、2位の立体配位が(8)又は(9)配位を示す)の製造に成功し、さらにこのアミノ酸誘導体と種々のカルボン酸エステルのリチウムエノラトとを反応させることによりカルバペナム合成の有用な中間体である一般式(Ⅱ)



(ただし式中R<sup>1</sup>は前記同様に還元的に若しくは酸

(10)

性条件下で除去し得る有機基を、 $R^2$  及び  $R^4$  はそれぞれ異っていてもよく、水素原子又はカルボキシ保護基例えばメチル基、*p*-ニトロベンジル基等を、 $R^3$  は前記同様に水素原子又はヒドロキシ保護基を、 $R^5$  はエチル基、イソプロピル基、又は  $\text{CH}_2\text{CR}^6(\text{OR}^7)-$  で示される有機基を、 $R^6$  は水素原子又はメチル基を、 $R^7$  はヒドロキシ保護基例えばベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリクロロエチルオキシカルボニル基等を、それぞれ表わし、アミノ基の  $\alpha$  位の立体配位は(II)配位である。)で示される新規アミノ酸誘導体を製造し得ることを見出しこの発明に基いて本発明を完成するに至った。

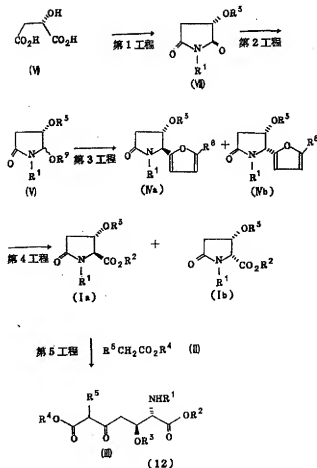
本発明のアミノ酸誘導体(I)及び(II)をL-リノール酸から合成する経路を次に図示する( $R^1 \sim R^9$  の定義は前記と同様である。 )。

(11)

第1工程はL-リノール酸から一般式(III)で示されるイミドを製造する段階である。例えば、 $R^1$  が水素原子を表わしかつ  $R^2$  がアセチル基を表わす場合は、L-リノール酸に塩化アセチル、アンモニア、塩化アセチルを順次作用させることにより、本工程を行うことができる。

第2工程はイミド(III)より本発明のピロリドン誘導体(V)を製造する段階である。本工程は、例えば -15℃程度の低温でイミド(III)を水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより  $R^3$  が水素原子を表わすピロリドン誘導体(V)を得ることができる。また、緩いて無水酢酸を作用させることにより  $R^3$  がアセチル基を表わすピロリドン誘導体も得ることができる。

第3工程は、ピロリドン誘導体(V)よりルイス酸の存在下フランを作用させフルピロリドン(IV)を得る段階である。本工程で、フルピロリドン(IV)の収率を向上させるためには第2工程で製造したピロリドン誘導体(V)を精製することなくそのままフル化に使用するとよい。 $R^3$  が水素原子又はメ



(12)

チル基を表わす場合よりもアセチル基を表わす場合の方が収率の点では良い結果を与える。フルル基の  $\alpha$  位の立体配置についてはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりその(II)体 (Na) (II) (Nb) を分離することが可能である。

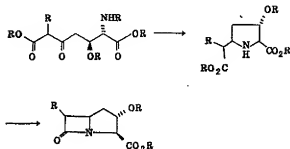
第4工程は、本発明のピロリドン誘導体(III)から酸化的開裂による光学活性なアミノ酸誘導体(Ia)又は(Ib)を製造する段階である。本工程は、例えば  $R^1$  が水素原子を、 $R^2$  がメチル基を、 $R^3$  がアセチル基を、 $R^4$  が水素原子を、それぞれ表わす場合には、第3工程においてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離した光学活性な誘導体(Na)又は(Nb)を-78℃程度に冷却した後オゾンを通導し、緩いてジアゾメタンで処理することにより行うことができる。この化合物(II)はジ-*t*-ブチルジカルボネートにより  $R^1$  が $\alpha$ -ブチロキシカルボニル基を表わす化合物とすることもできる。

第5工程は、光学活性なアミノ酸誘導体(Ia)に種々のカルボン酸エステルのリチウムエノラートを付加、開環させ、本発明の新規アミノ酸誘導

(14)

(13)

体図を製造する段階である。この新規アミノ酸誘導体からカルバペナム骨格を合成する方法については本発明者らが既に報告した方法(前記要旨参照。)を用いることにより容易に達成することができる。しかも、次に図示する如く得られるカルバペナム骨格の2位には酸素官能基を有しているため二重結合の導入や硫黄原子の導入が容易である。



さらに、誘導体 (1a) 又は (1b) は次に示す如く、加水分解により容易に医薬品製造の中間体として有用な  $\beta$ -ヒドロキシグルタミン酸誘導体とすることができる。

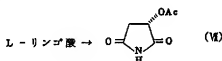
(15)

### 実施例

以下実施例によって本発明を詳細に説明する。

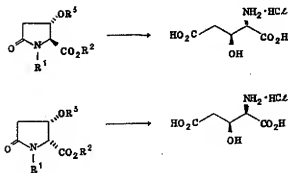
#### 実施例 1

⑤-3-アセトキシ-2,5-ピロリジンジオン  
の合成



L-リンゴ酸 (8.00 g, 59.6 mmol) を塩化アセチル (30 ml) に懸濁させ、1時間半加熱還流した後、真空下、溶媒を留去する。得られる油状物をテトラヒドロフラン (THF) (50 ml) に溶解し、アンモニアガスを30分間通導する。溶媒を真空留去後、残渣に塩化アセチル (30 ml) を加え、2時間加熱還流する。反応液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) 又はエーテルで溶出することにより、⑤-アセトキシコハク酸イミド (V) (4.63 g, 47%) を無色ブライム晶

(17)



(16)

として得る。mp 114~115℃。

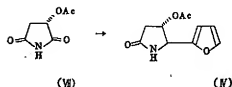
IR,  $\text{KBr cm}^{-1}$ : 1800, 1750, 1730.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.18 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J=18.4, 5.2 Hz), 3.20 (1H, dd, J=18.4, 8.8 Hz), 5.47 (1H, dd, J=8.8, 5.2 Hz).

MS. m/e: 157 ( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例 2

3-アセトキシ-2-(2-フリル)-5-オキソピロリジンの合成



(V)

(N)

⑤-アセトキシコハク酸イミド (V) (4.71 g, 30 mmol) の塩化メチレン溶液 (80 ml) を-15℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (907 mg, 24 mmol) を加えた後、攪拌下、メタノール (40 ml) を滴下する。反応混合物を10分間攪拌した

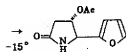
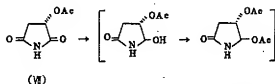
(18)

後、酢酸 (5.9 ml, 96 mmol) を加えてさらに10分間攪拌し、溶媒を減圧留去する。残渣に無水酢酸 (80 ml) 及びピリジン-過塩素酸塩 (537 mg, 3 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌後、無水酢酸を減圧留去する。残渣を酢酸エチルを用いて希釈後、半飽和食塩水で1回、次いで飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をニトロメタン (70 ml) に溶解し、臭化亜鉛 (677 mg, 0.3 mmol) 及びフラン (2.18 ml, 300 mmol) を加えた後、これにクロロトリメチルシラン (0.19 ml, 1.5 mmol) を滴下し、30分間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、順次飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 溶出部よりフルル体 (N) (3.66 g, 58%) をジアステレオ混合物として得る。フルル体 (N) はシリカゲルクロマトグラフィーにおいて、ヘキサン-酢酸エチル (3:2,

(19)

## 実施例 3

(2S,3S)-及び(2R,3S)-3-アセトキシ-2-(2-フリル)-5-オキソピロリジンの合成



(Na): (2S,3S)-

(Nb): (2R,3S)-

イミド誘導体 (2.355 g, 15 mmol) を無水塩化メチレン (40 ml) に溶解し-15℃に冷却する。水素化ホウ素ナトリウム (567 mg, 15 mmol) を加え攪拌しながら無水メタノール (70 ml) をゆっくり滴下する。10分攪拌の後酢酸 (3.5 ml, 60 mmol) を一気に加えて10分攪拌する。

溶媒を減圧留去して得られる残渣に無水酢酸 (30 ml) を加え、室温で攪拌する。これにピリ

ジン (v/v) で溶出することにより、(2S,3S)-ラクタム (Na) 及び (2R,3S)-ラクタム (Nb) に分離することができる。

(2S,3S)-ラクタム (Na) mp 117-118℃.

IR  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3230, 1740, 1690, 750.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.11 (3H, s), 2.34 (1H, dd, J=17.7, 2.8 Hz), 2.94 (1H, dd, J=17.7, 6.8 Hz), 4.73 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.35 (1H, ddd, J=6.8, 2.8, 2.8 Hz), 6.32 (2H, m), 6.70 (1H, br), 7.42 (1H, m).

MS  $m/z$ : 209 (M<sup>+</sup>).

(2R,3S)-ラクタム (Nb) mp 138-139℃.

IR  $\nu_{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3260, 1730, 1690, 740.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.84 (3H, s), 2.70 (2H, d, J=7.1 Hz), 5.08 (1H, d, J=6.5 Hz), 5.58 (1H, dd, J=7.1, 6.6 Hz), 6.33 (2H, m), 6.42 (1H, br), 7.42 (1H, m).

MS  $m/z$ : 209 (M<sup>+</sup>).

(20)

ジン-過塩素酸塩 (368 mg, 1.5 mmol) を加え室温で4時間攪拌する。反応終了後、40℃に加熱しながら無水酢酸を真空留去する。残留物を酢酸エチルで希釈して、有機層を、順次半飽和食塩水で1回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をニトロメタン (20 ml) に溶解し、-15℃に冷却する。これに臭化亜鉛 (337 mg, 0.15 mmol) を加えて10分攪拌する。これにフラン (1.091 ml, 150 mmol) を滴下する。続いて、トリメチルクロロシラン (95  $\mu$ l, 0.75 mmol) を滴下する。-15℃に冷却しながら2時間攪拌する。反応終了後、塩化メチレンで希釈して、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回、飽和食塩水で1回洗浄する。

有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、シリカゲルカラムに付す。n-ヘキサン-酢酸エチル (3:2, v/v) 溶出部よりピロリジン誘導体 Na (987 mg, 31%) 続いてピロリジン誘導体 Nb の混合物 (757 mg, 24%)

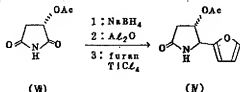
(22)

(21)

n-ヘキサン<sup>\*</sup>、酢酸エチル (1 : 1 v/v) 溶出部よりピロリジン誘導体 Nb (548 mg, 17%) (フリル体 II) としては、イミド I より 72% を得た。

実施例 4

(2S, 3S)-及び(2R, 3S)-3-アセトキシ-2-(2-フリル)-5-オキソピロリジン IV の合成



(IIa): (2S, 3S)-  
(IIb): (2R, 3S)-

イミド (W) (157 mg, 1 mmol) のジクロロメタン-メタノール (2 : 1, v/v) 溶液を -15℃ に冷却し、水酸化ホウ素ナトリウム (19 mg, 0.5 mmol) を加えて 10 分間攪拌した後、酢酸

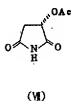
(23)

(2R, 3S)-2,3-ジアセトキシ-5-オキソピロリジンの 2-フリル化

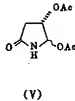
	溶媒	触媒	添加物	反応時間	反応温度	収率
実施例 5	CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	ZnBr <sub>2</sub>	TMCB	2h	-15℃	72% <sup>①</sup>
実施例 6	CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	ZnBr <sub>2</sub>	—	12h	rt	86% <sup>②</sup>

① イミド (W) からの収率

② アセテート (V) からの収率



(W)



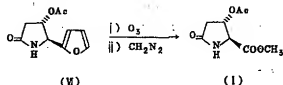
(V)

(0.2 ml) を加え、減圧下溶媒を留去する。残渣に無水酢酸 (0.8 ml) 及びピロリジン-過塩素酸塩 (25 mg, 0.1 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌する。30 ~ 40℃ にて溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル及び飽和食塩水に分配し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、再び溶媒を留去する。残渣を無水塩化メチレン 3 ml に溶解し、-30℃ に冷却する。1 M 四酸化チタンの塩化メチレン溶液 (0.1 ml, 0.1 mmol) 及びフラン (0.5 ml) を加え 0℃ で一夜攪拌する。反応混合物に無水炭酸ナトリウム (10 mg) 及び飽和食塩水を加え、約 30 分間攪拌した後、セライトを用いてろ過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去する。残渣はシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2 ~ 1 : 1, v/v) 溶出部より (2S, 3S)-フリル体 (Na) を 66 mg, (Na) 及び (Nb) の混合物を 39 mg, さらに (2S, 3S)-フリル体 (Nb) を 13 mg 得た。(V) としての収率は 61% である。

(24)

実施例 7

メチル-(2S, 3S)-3-アセトキシピロリジンメート (I) の合成



(W)

(I)

ラクタム (W) (349 mg, 1.7 mmol) のメタノール溶液 (30 ml) を -68℃ に冷却し攪拌しながらオゾンを経過させる。反応終了後溶媒を約半量まで濃縮する。反応液を氷冷しながらジアゾメタンのエーテル溶液を滴下し 10 分間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧下留去しシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 溶出部よりメチルエステル体 (I) (260 mg, 76.1%) を無色プリズム結晶として得る。

mp 130 ~ 131℃

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3420, 1740, 1710

(26)

(25)

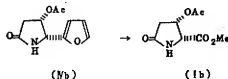


$^1\text{HMR}(\text{500MHz}, \text{CDCl}_3): \delta: 2.11(\text{s}, 3\text{H}), 2.36(\text{dd}, J=1.795, 2.57\text{Hz}, 1\text{H}), 2.82(\text{dd}, J=1.795, 6.84\text{Hz}, 1\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.26(\text{d}, J=0.85\text{Hz}, 1\text{H}), 5.46(\text{ddd}, J=6.84, 2.57, 0.85\text{Hz}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 1\text{H})$

MS  $m/z: 202(\text{M}^+)^{-} 142(\text{M}^+-\text{OAc})$

#### 実施例 8

(2R, 3S) - 3 - アセトキシピログルタミン酸メチルエステル (1b) の合成



フリル体 (Nb) (5.48 g, 2.6 mmol) のメタノール溶液 (25 ml) を -78℃ に冷却しオゾンを経過分間通導する反応終了後溶液を約半分に濃縮後氷冷しながらジアゾメタンのエーテル溶液を滴下し 10 分攪拌する。反応終了後、溶液を減圧留去し、シリカゲルカラムに付し、n-ヘキサン (27)

ール (50 ml) に溶解し、-78℃ においてオゾンを経過分間通導する。過剰のオゾン除去し、溶液を減圧留去する。残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、飽和塩化水素-エタノール溶液 (3 ml) を加え、12 時間攪拌する。反応液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルにて溶出することにより (2R, 3S) - エステル (1a) (4.14 g, 3.1%) を得、さらに同溶液にて溶出することにより (2R, 3S) - エステル (1b) (2.10 g, 1.5%) を得る。

(2R, 3S) - エステル (1a)

mp 119-120℃

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}: 3450, 3400-3300, 1740, 1710, 1230$

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3): \delta: 1.31(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.36(1\text{H}, \text{dd}, J=1.82, 4.1\text{Hz}), 2.37(1\text{H}, \text{dd}, J=1.82, 7.1\text{Hz}), 4.16(1\text{H}, \text{d}, J=4.7\text{Hz}), 4.26(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 4.62(1\text{H}, \text{ddd}, J=7.1, 4.7, 4.1\text{Hz}), 6.51(1\text{H}, \text{br})$

MS  $m/z: 173(\text{M}^+)$

(29)

- 酢酸エチル (2:3, v/v) 溶出部よりメチルエステル (1b) (2.38 g, 5.6%) を無色針状晶として得る。

mp 85-86℃

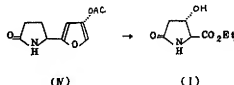
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}: 3430, 1740, 1720$

$^1\text{HMR}(\text{500MHz}, \text{CDCl}_3): \delta: 2.03(\text{s}, 3\text{H}), 2.42(\text{dd}, J=1.757, 3.90\text{Hz}, 1\text{H}), 2.75(\text{dd}, J=1.757, 6.84\text{Hz}, 1\text{H}), 3.77(\text{s}, 3\text{H}), 4.53(\text{d}, J=5.85\text{Hz}, 1\text{H}), 5.65(\text{ddd}, J=6.84, 5.85, 3.90\text{Hz}, 1\text{H}), 6.87(\text{s}, 1\text{H})$

MS  $m/z: 159[(\text{M}+1)^+-\text{Ac}], 142(\text{M}^+-\text{OAc})$

#### 実施例 9

3 - ヒドロキシピログルタミン酸エチルエステルの合成



ラタム (V) (1.62 g, 7.7 mmol) をメタノール (28)

(2R, 3S) - エステル (1b)

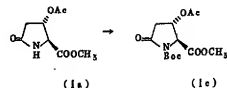
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}: 3430, 3320, 1730, 1700, 1240$

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3): \delta: 1.31(3\text{H}, \text{t}, J=7.1\text{Hz}), 2.40(1\text{H}, \text{d}, J=1.83\text{Hz}), 2.72(1\text{H}, \text{dd}, J=1.83, 5.7\text{Hz}), 4.31(2\text{H}, \text{q}, J=7.1\text{Hz}), 4.51(1\text{H}, \text{d}, J=4.5\text{Hz}), 4.62(1\text{H}, \text{dd}, J=5.7, 4.5\text{Hz}), 7.70(\text{br}, 1\text{H})$

MS  $m/z: 173(\text{M}^+)$

#### 実施例 10

メチル - (2R, 3S) - N - ヒドロキシカルボニル - 3 - アセトキシピログルタミン酸 (1e) の合成



メチルエステル (1a) (2.01 g, 1.0 mmol) の塩化メチレン溶液をアルゴンガスで封入し氷冷下攪拌する。1 - メチルイミダゾール (8.08 g, 10.5 mmol) を滴下し、15 分間攪拌する。ジ-

(30)

1-ブチルジカルボネート (233 mg, 1.1 mmol) を滴下後室温で 6.5 時間撹拌する。反応終了後反応液を 10% クエン酸液で 2 回、半飽和食塩水、飽和食塩水で各 1 回洗った後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を除去してシリカゲルカラムに付す。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) 溶出部より (1c) (271 mg, 90%) を無色オイルとして得る。

IR  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ : 1795, 1750, 1720

$^1\text{H NMR}$  (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (s, 9H), 2.13 (s, 3H),

2.40 (dd, J=18.2Hz, 1H), 3.07 (dd, J=18.6

Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 5.20

(dd, J=6.2Hz, 1H)

MS  $m/z$ : 302 ( $M^+$ ), 202 ( $M^+ - \text{Boc}$ )

#### 実施例 11

メチル (2S, 3S, 6RS) - 3-アセトキシ-2- $\beta$ -ブトキシカルボニルアミノ-6- $\beta$ -ブトキシカルボニル-5-オキソオクタナート

(31)

に付し、n-hexane-AcOEt (5:1, v/v) 溶出部よりケトエステル (B) 80 mg, 2.27% を無色油状物質として得る。

IR  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ : 3360, 1740, 1710.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.72~1.11 (m, 3H), 1.45 (s,

18H), 1.69~2.15 (m, 2H), 2.00 (s, 3H),

2.76~3.06 (m, 2H), 3.11~3.43 (m, 1H), 3.76

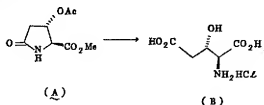
(s, 3H), 4.50~4.75 (m, 1H), 5.30~5.65 (m,

2H)

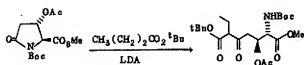
MS  $m/z$ : 446 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例 12

(2S, 3S) - 3-ヒドロキシ-グルタミン酸塩  
塩の合成



(33)



(1c)

(B)

ジ-イソ-プロピルアミン (0.11 ml, 0.79 mmol) と 15% n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.50 ml, 0.79 mmol) より調製したリチウムジイソプロピルアミド (LDA) の無水エーテル溶液 (2 ml) に n-酢酸 t-ブチル (10.8 mg, 0.75 mmol) の無水エーテル溶液 (3 ml) をアルゴン気流下、-78℃ にて加え、1 時間撹拌する。これにラクトム (1c) 250 mg, 0.83 mmol の無水エーテル溶液 (3 ml) を加え、10 分間撹拌し、トリメチルシリルクロライド (0.16 ml, 1.24 mmol) を加える。反応液をエーテルで希釈し、少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄の後、飽和食塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を除去する。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

(32)

エステル (A) (150 mg, 0.75 mmol) を 6N の塩酸に溶解し 12 時間加熱撹拌する。溶媒を除去後、酢酸-エーテルより再結晶を行い、塩酸塩 (B) (115 mg, 76%) を無色結晶として得る。mp. 148~150℃.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3100, 1730, 1500.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , TMS テュープ使用)  $\delta$  2.62 (d, J=6.4

Hz, 2H), 3.99 (d, J=2.9Hz, 1H), 4.33 (dt,

J=6.4, 2.9Hz, 1H),

MS  $m/z$  164 ( $M^+ - \text{Cl}$ )

#### 発明の効果

以上から明らかな如く、本発明により安価な L-リンゴ酸を出発原料として従来に比べて容易に医薬として有用な  $\beta$ -ヒドロキシグルタミン酸誘導体及びカルバペネム化合物の製造が可能になったのみならず反応に汎用性があるため、種々の新規な高活性カルバペネム化合物の製造も可能となり、故に、本発明は産業上極めて有用である。

(34)